

5



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 552 631 A1**

12

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **93100273.7**

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 233/06, C07D 233/10, C07D 235/02, A61K 31/415**

22 Anmeldetag: **11.01.93**

30 Priorität: **23.01.92 DE 4201709**

71 Anmelder: **BAYER AG**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**28.07.93 Patentblatt 93/30**

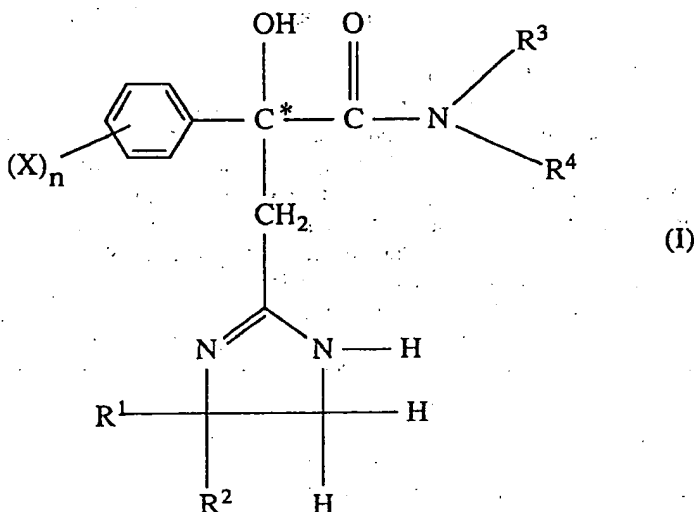
**W-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)**

84 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE**

72 Erfinder: **Draber, Wilfried, Dr.**  
**In den Birken 81**  
**W-5600 Wuppertal(DE)**  
Erfinder: **Bischoff, Hilmar, Dr.**  
**Am Rohm 78**  
**W-5600 Wuppertal(DE)**

54 **Alpha-Aryl-alpha-hydroxy-beta-imidazolinypropionsäureamide.**

57 Die vorliegende Erfindung betrifft neue  $\alpha$ -Aryl- $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -imidazolinypropionsäureamide der allgemeinen Formel (I)

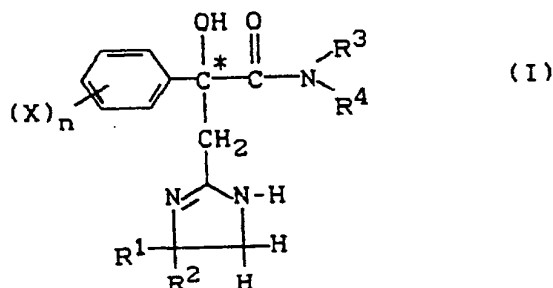


in welcher n, R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und X die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

EP 0 552 631 A1

Die vorliegende Erfindung betrifft neue  $\alpha$ -Aryl- $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -imidazoliny-propionsäureamide, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln,

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen sind durch die folgende allgemeine Formel (I) gekennzeichnet



in welcher

- $n$  für die Zahlen 0 oder 1 bis 5 steht,
- $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und einzeln für Wasserstoff oder Alkyl stehen oder zusammen für Alkandiyl (Alkylen) stehen,
- $R^3$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,
- $R^4$  für Wasserstoff oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder Arylalkyl steht, oder
- $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Stickstoff-Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome, wie Sauerstoff oder Stickstoff enthält, und
- $X$  für Halogen oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl oder Alkoxy steht,
- Alkyl, auch in Verbindungen mit Heteroatomen, wie z.B. in Alkoxy, ist jeweils geradkettig oder verzweigt.
- Die Erfindung betrifft auch physiologisch verträgliche Säureaddukte der Verbindungen der Formel (I).  
Vorzugsweise betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher
- $n$  für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 steht,
- $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und einzeln für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder zusammen für  $C_4$ - $C_6$ -Alkandiyl stehen,
- $R^3$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,
- $R^4$  für Wasserstoff, für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy substituiertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituiertes  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Naphthyl, Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl oder Naphthyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl steht (wobei die möglichen Substituenten vorzugsweise ausgewählt sind aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfinyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfonyl), oder
- $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach bis dreifach durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituierten, gesättigten oder ungesättigten, fünf- bis siebengliedrigen Stickstoffheterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom, wie Sauerstoff oder Stickstoff enthält, und
- $X$  für Fluor, Chlor, Brom oder für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy steht.
- Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), in welcher
- $n$  für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht,
- $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und einzeln für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder sec-Butyl stehen oder zusammen für Butan-1,4-diyl (Tetramethylen) oder Pentan-1,5-diyl (Pentamethylen) stehen,
- $R^3$  für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder sec-Butyl steht,
- $R^4$  für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec-Pentyl, tert-Pentyl, Hexyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Benzyl oder

Phenylethyl steht (wobei die möglichen Substituenten insbesondere ausgewählt sind aus der Reihe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy), oder

$R^3$  und  $R^4$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach durch Methyl und/oder Ethyl substituiertes Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl stehen, und

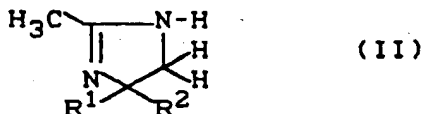
X für Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht.

Die Verbindungen der Formel (I) besitzen mindestens ein asymmetrisch substituiertes (mit \* markiertes) Kohlenstoffatom und können deshalb in verschiedenen stereoisomeren Formen anfallen. Die Erfindung betrifft sowohl die einzelnen möglichen Stereoisomeren als auch die verschiedenen möglichen Gemische dieser Stereoisomeren.

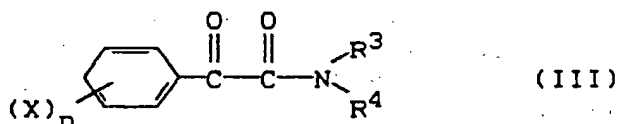
Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind auch Additionsprodukte aus Säuren und denjenigen Verbindungen der Formel (I), in denen n,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und X diejenigen Bedeutungen haben, die im Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen bereits vorzugsweise für den Index und die Substituenten genannt wurden.

Zu den Säuren, die addiert werden können, gehören vorzugsweise Halogenwasserstoffsäuren, wie z.B. Chlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoffsäure, ferner Phosphorsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Weinsäure, Citronensäure, Oxalsäure, Salicylsäure, Sorbinsäure, Milchsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure.

Man erhält die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), wenn man Methylimidazoline der allgemeinen Formel (II)

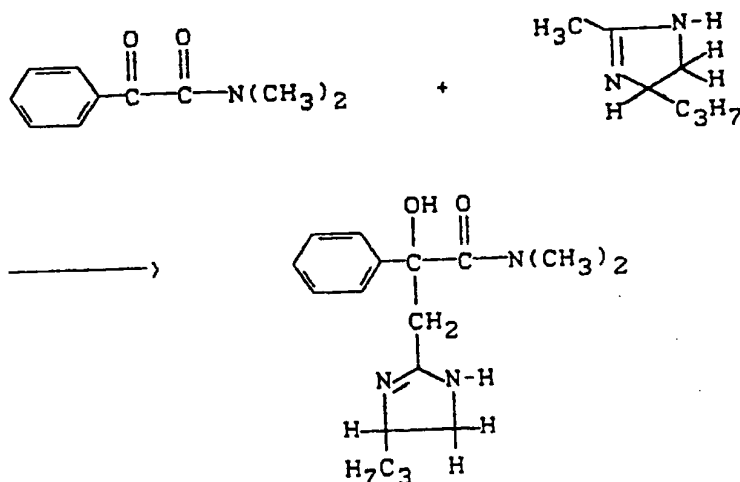


30 in welcher  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben, mit Phenylglyoxylsäureamiden der allgemeinen Formel (III)



40 in welcher n,  $R^3$ ,  $R^4$  und X die oben angegebene Bedeutung haben, gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines basischen Katalysators umgesetzt.

Verwendet man beim erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) beispielsweise 2-Methyl-4-propyl-2-imidazolin und Phenylglyoxylsäuredimethylamid als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema skizziert werden:



20 Die beim erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) als Ausgangsstoffe zu verwendenden Methylimidazoline sind durch die Formel (II) allgemein definiert.

In Formel (II) haben  $R^1$  und  $R^2$  vorzugsweise bzw. insbesondere diejenigen Bedeutungen, die bereits oben im Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) vorzugsweise bzw. als insbesondere bevorzugt für  $R^1$  und  $R^2$  angegeben wurden.

25 Die Ausgangsstoffe der Formel (II) sind bekannt und/oder können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden (vgl. J. Am. Chem. Soc. 71 (1949), 2530-2531).

Die beim erfindungsgemäßen Verfahren weiter als Ausgangsstoffe zu verwendenden Phenylglyoxylsäureamide sind durch die Formel (III) allgemein definiert.

30 In Formel (III) haben  $n$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $X$  vorzugsweise bzw. insbesondere diejenigen Bedeutungen, die bereits oben im Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) vorzugsweise bzw. als insbesondere bevorzugt für  $n$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $X$  angegeben wurden.

Die Ausgangsstoffe der Formel (III) sind bekannt und/oder können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden (vgl. DE-OS 2614240; EP-A 53408; J. Am. Chem. Soc. 107 (1985), 3235-3245; Tetrahedron 33 (1977), 2437-2440; J. Org. Chem. 52 (1987), 4978-4984; Herstellungsbeispiele).

35 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel (I) wird vorzugsweise unter Verwendung von Verdünnungsmitteln durchgeführt. Als Verdünnungsmittel kommen dabei praktisch alle inerten organischen Lösungsmittel infrage. Hierzu gehören vorzugsweise aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlor-  
40 kohlentstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, Ether wie Diethyl-, Methyl-tert-butyl-, Dipropyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, Ketone wie Aceton, Methyl-ethyl-, Methyl-isopropyl- und Methyl-isobutylketon, Ester wie Essigsäuremethylester und -ethylester, Nitrile wie z. B. Acetonitril und Propionitril, Amide wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methyl-pyrrolidon sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriäthylamid.

45 Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren wird vorzugsweise unter Verwendung eines basischen Katalysators durchgeführt. Als Katalysatoren kommen vorzugsweise organische, basische Stickstoffverbindungen in Betracht. Als Beispiele hierfür seien genannt: Trimethylamin, Triethylamin, Diisopropylamin, Diisobutylamin, Dicyclohexylamin, Ethyldiisopropylamin, N,N-Dimethyl-benzylamin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, Pyrrolidin, Piperidin und 4-Methyl-piperidin.

50 Die Reaktionstemperaturen können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 0 °C und 150 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 °C und 100 °C.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, unter erhöhtem oder vermindertem Druck zu arbeiten.

55 Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die jeweils benötigten Ausgangsstoffe im allgemeinen in angenähert äquimolaren Mengen eingesetzt. Es ist jedoch auch möglich, eine der beiden jeweils eingesetzten Komponenten in einem größeren Überschuß zu verwenden. Die Reaktionen werden im allgemeinen in einem geeigneten Verdünnungsmittel in Gegenwart eines basischen Katalysators durchge-

führt, und das Reaktionsgemisch wird mehrere Stunden bei der jeweils erforderlichen Temperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt bei dem erfindungsgemäßen Verfahren jeweils nach üblichen Methoden (vgl. die Herstellungsbeispiele).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum.

Bei nur geringer Kreislaufwirkung senken sie den Blutzucker und können so zur Behandlung des Diabetes eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerte, nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

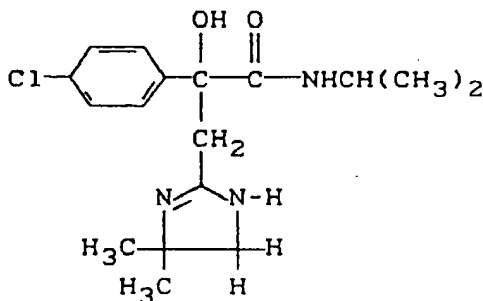
Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 200 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres (bei der Austestung am Tiermodell) bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Humanmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäß gelten hierbei auch die obigen Ausführungen.

#### Herstellungsbeispiele:

##### Beispiel 1



Eine Lösung von 11,2 g (0,10 Mol) 2,4,4-Trimethyl-2-imidazolin in 60 ml Diethylether/Methylenchlorid (Vol. 5:1) wird bei 20°C tropfenweise unter Rühren zu einer Mischung aus 22,55 g (0,10 Mol) (4-Chlor-phenyl)-glyoxylsäure-isopropylamid, 200 ml Diethylether und 0,2 g Piperidin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden unter Rühren zum Rückfluß erhitzt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methyl-tert-butylether kristallin erhalten und durch Absaugen isoliert.

Man erhält 26,9 g (80% der Theorie) 2-(4-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-3-(4,4-dimethyl-2-imidazolyl)-propanoicisopropylamid vom Schmelzpunkt 118°C.

Analog Beispiel 1 und entsprechend der allgemeinen Beschreibung des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens können beispielsweise auch die in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden.

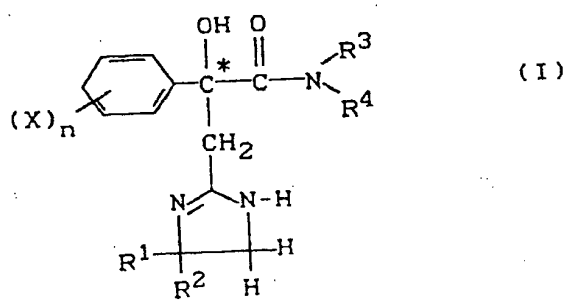


Tabelle 1: Beispiele für die Verbindungen der Formel (I)

Bsp.- Nr.	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	(Position-) X	Schmelz- punkt (°C)
2	0	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	122
3	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(4-)F	124
4	0	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-	108
5	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(4-)Cl	99
6	1	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(4-)F	95
7	1	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(4-)Cl	88
8	1	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(4-)Cl	114
9	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(4-)F	103
10	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(4-)Cl	100
11	1	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(2-)Cl	105
12	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(2-)Cl	115
13	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(4-)F	116
14	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	81
15	0	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	103

Tabelle 1 - Fortsetzung

Bsp.- Nr.	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	(Position-) X	Schmelz- punkt (°C)
16	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	H	(4-)F	139
17	2	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(2,4-)Cl	110
18	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	H	(3-)Cl	162
19	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	H	(3-)OCF <sub>3</sub>	129
20	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(4-)Cl	123
21	2	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(3-)Cl, (4-)OCF <sub>3</sub>	111
22	0	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		(Öl)
23	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(4-)F	115
24	1	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(2-)OCF <sub>3</sub>	125
25	1	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(3-)Cl	122
26	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	H	(2-)OCF <sub>3</sub>	115
27	0		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H		114
28	2	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(3,4-)Cl	129
29	1	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(3-)OCF <sub>3</sub>	110




Tabelle 1 - Fortsetzung

Bsp.- Nr.	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	(Position-) X	Schmelz- punkt (°C)
30	1	H	CH <sub>3</sub>	H	H	(4-)F	123
31	2	H	CH <sub>3</sub>	H	H	(3,4-)Cl	129
32	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	H	(4-)Cl	196
33	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		111
34	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	H		139
35	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		143
36	0	H	CH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		102
37	1	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(4-)Cl	130
38	1	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(3-)F	123
39	1	H	CH <sub>3</sub>	H	H	(4-)Cl	136
40	1	H	CH <sub>3</sub>	H	H	(4-)OCF <sub>3</sub>	108
41	1	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(3-)OCH <sub>3</sub>	103
42	1	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(3-)CH <sub>3</sub>	116
43	1	H	CH <sub>3</sub>	H	H	(3-)OCH <sub>3</sub>	120

Tabelle 1 - Fortsetzung

Bsp.- Nr.	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	(Position-) X	Schmelz- punkt (°C)
44	1	H	CH <sub>3</sub>	H	H	(3-)CH <sub>3</sub>	105
45	1	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(4-)F	121
46	1	H	CH <sub>3</sub>	H	H	(3-)F	124
47	2	H	CH <sub>3</sub>	H	H	(3-)Cl, (4-)OCF <sub>3</sub>	112
48	0	H	CH <sub>3</sub>	H	H	-	102
49	0	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-	121
50	0	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-	124
51	1	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(4-)Cl	138
52	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	(4-)Cl	123
53	1	H	H	H	H	(4-)Cl	146
54	1	H	H	H	H	(4-)OCF <sub>3</sub>	139
55	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	(4-)F	128
56	1	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	(4-)OCF <sub>3</sub>	118
57	1	H	H	H	H	(3-)F	150

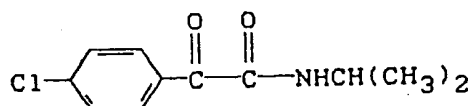
Tabelle 1 - Fortsetzung

Bsp.- Nr.	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	(Position-) X	Schmelz- punkt (°C)
58	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	H	(3-)OCF <sub>3</sub>	177*)
59	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	H	(4-)Cl	139
60	1	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(4-)F	103
61	0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	79
62	2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		H	H	(2,4-)Cl	116
63	1	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	(4-)Cl	112
64	0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-	106
65	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-	103
66	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> - 	-	121
67	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(4-)Cl	125-126
68	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(4-)F	104

\*) HCl-Addukt

Ausgangsstoffe der Formel (III)

Beispiel (III-1)



5

Eine Lösung von 6,9 g (117 mMol) Isopropylamin in 50 ml Methyl-tert-butylether wird bei 20 °C unter Rühren zu einer Mischung aus 23,3 g (117 mMol) (4-Chlor-phenyl)-glyoxylsäure-methylester und 200 ml Methyl-tert-butylether tropfenweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden bei 20 °C gerührt, dann im Wasserstrahlvakuum eingengt und anschließend im Ölpumpenvakuum entgast.

10

Man erhält 21,3 g (81% der Theorie) (4-Chlor-phenyl)-glyoxylsäure-isopropylamid vom Schmelzpunkt 79 °C.

#### 15 Anwendungsbeispiele:

Die blutglucosesenkende Wirkung der zu untersuchenden Substanzen wurde an männlichen Wistar-Ratten mit einem Gewicht zwischen 140 und 190 g geprüft. Die Ratten wurden zu diesem Zweck 18h vor der Applikation der Substanzen gewogen, in Gruppen zu 6 Tieren eingeteilt und nüchtern gesetzt. Die zu untersuchenden Substanzen wurden direkt vor der Applikation in wässriger 0,75%iger Tragant suspension mit einem Ultra-Turrax suspendiert. Die Applikation der Tragant suspension (Kontrolltiere) bzw. der in Tragant suspendierten Substanzen erfolgte mittels einer Schlundsonde.

20

Die Blutentnahme erfolgte bei jeder Ratte 30, 60, 120 und 240 Min. nach der Applikation aus dem retroorbitalen Venenplexus. Jeweils 30 µl Blut wurden mit einem automatischen Dilutor entnommen und mit 0,3 ml Uranylacetat (0,16%) enteiweißt. Nach der Zentrifugation wurde die Glucose im Überstand nach der Glucoseoxidase-Methode mit 4-Amino-phenazon als Farbrea-genz an einem EPOS Analyzer 5060 photometrisch bestimmt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem t-Test nach Student nach vorheriger Prüfung auf Homogenität der Varianzen, als Signifikanzgrenze wurde  $p < 0,05$  gewählt.

25

Substanzen, die bei Ratten zu einem Zeitpunkt eine signifikante Reduktion der Blutglucosekonzentration um mindestens 10% bewirkten, verglichen mit der Kontrollgruppe, die nur Tragant suspension erhielt, wurden als wirksam angegeben.

30

Die nachfolgende Tabelle A enthält die gefundenen Veränderungen der Blutglucosekonzentration in Prozent der Kontrolle.

35

Tabelle A

40

45

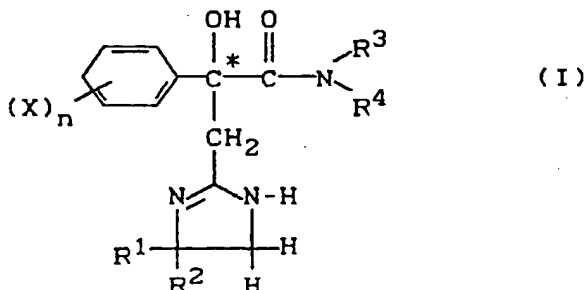
50

55

Verbindung aus Herstellungsbeispiel Nr.	Abnahme der Blutglucosekonzentrationen in % der Kontrolle 30 mg/kg p.o.
1	38
10	17
3	39
20	26
22	26
23	24
24	13
25	19
33	23
34	17
35	28
36	18
45	21
51	21
52	22
65	27
67	42
68	43

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

n

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>

X

für die Zahlen 0 oder 1 bis 5 steht,  
gleich oder verschieden sind und einzeln für Wasserstoff oder Alkyl stehen oder zusammen für Alkandiyl (Alkylen) stehen,  
für Wasserstoff oder Alkyl steht,  
für Wasserstoff oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder Arylalkyl steht, oder  
zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Stickstoff-Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome, wie Sauerstoff oder Stickstoff enthält, und  
für Halogen oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl oder Alkoxy steht.

## 2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

n

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>

X

für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 steht,  
gleich oder verschieden sind und einzeln für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder zusammen für C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkandiyl stehen,  
für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,  
für Wasserstoff, für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Naphthyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder Naphthyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl steht (wobei die möglichen Substituenten vorzugsweise ausgewählt sind aus der Reihe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl), oder  
zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls einfach bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituierten, gesättigten oder ungesättigten, fünf- bis siebengliedrigen Stickstoffheterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom, wie Sauerstoff oder Stickstoff enthält, und  
für Fluor, Chlor, Brom oder für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy steht.

## 3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

n

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>

für die Zahlen 0, 1 oder 2 steht,  
gleich oder verschieden sind und einzeln für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder sec-Butyl stehen oder zusammen für Butan-1,4-diyl (Tetramethylen) oder Pentan-1,5-diyl (Pentamethylen) stehen,  
für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder sec-Butyl steht,  
für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec-Pentyl, tert-Pentyl, Hexyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopen-

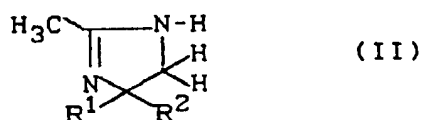
tylmethyl, Cyclohexylmethyl, für jeweils gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl steht (wobei die möglichen Substituenten insbesondere ausgewählt sind aus der Reihe Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy), oder

5  $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für jeweils gegebenenfalls ein fach bis dreifach durch Methyl und/oder Ethyl substituiertes Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl stehen, und  
X für Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethoxy steht.

10

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man  
Methylimidazoline der allgemeinen Formel (II)

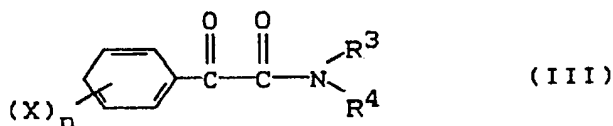
15



20

in welcher  
 $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
mit Phenylglyoxylsäureamiden der allgemeinen Formel (III)

25



30

in welcher  
 $n$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und X die oben angegebene Bedeutung

35

haben,  
gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines basischen Katalysators umgesetzt.

40

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Ansprüche 1 bis 3.  
6. Antidiabetika enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Ansprüche 1 bis 3.  
7. Verwendung der Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 10 0273

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	FR-A-2 355 501 (DAIICHI SEIYAKU CO. LTD.) * Beispiele A,B *	1-7	C07D233/06 C07D233/10 C07D235/02 A61K31/415
A	US-A-4 136 188 (F. ISHIKAWA ET AL.) * Beispiele 26,30,31 *	1-7	
A	DE-A-2 623 377 (SCHERICO LTD.) * Beispiele 1-5 *	1-7	
A	WO-A-9 100 862 (NOVO NORDISK A/S.) * Beispiel 8 *	1-7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			C07D A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchemort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 17 MAERZ 1993	Prüfer FRELON D.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**